

Valutazione dell'esattezza della determinazione della creatinina nel siero: risultati su un campione di laboratori nazionali*

Ferruccio Ceriotti¹, Ilenia Infusino², Paola Luraschi³, Mauro Panteghini^{2,3}

¹Diagnostica e Ricerca San Raffaele S.p.A., Milano,

²Centro Interdipartimentale per la Riferibilità Metrologica in Medicina di Laboratorio (CIRME), Università degli Studi di Milano,

³Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, Azienda Ospedaliera 'Luigi Sacco', Milano

ABSTRACT

Evaluation of the trueness of serum creatinine measurement: results of a group of italian laboratories. This note reports the results of the Italian part of a larger European experiment performed to verify accuracy of the creatinine measurement in serum. Three commutable control materials with target value assigned with the reference method were distributed to 35 laboratories and analyzed in five replicates in one run with 10 different analytical systems. The results demonstrated that the majority of commercial systems largely overestimate creatinine concentrations, especially on the low level sample. Only some of the systems using enzymatic assays were able to provide accurate results. Until the standardization of creatinine measurement will be reached, the lack of comparability of creatinine results obtained by different methods will hamper the possibility of routinely adopting formulas for glomerular filtration rate estimation.

INTRODUZIONE

La patologia renale cronica è un problema rilevante di salute pubblica e la sua incidenza è in continuo aumento. La U.S. Kidney Foundation ha definito l'insufficienza renale cronica come una riduzione della velocità di filtrazione glomerulare (GFR) al di sotto di 60 mL/min 1.73 m² rilevata per più di 3 mesi, indipendentemente dalla causa¹. La stessa associazione ha anche stratificato la gravità dell'insufficienza renale in base al valore della GFR.

La misurazione diretta della GFR, piuttosto complessa, è basata sulla valutazione della clearance renale di marcatori esogeni di filtrazione quali ad esempio l'inulina o lo iotalamato marcato^{125I}. La clearance della creatinina è spesso utilizzata come alternativa praticamente più percorribile, ma, a parte alcuni limiti intrinseci di questo marcatore (la creatinina non è solo filtrata, ma anche escreta in una piccola percentuale), essa richiede la raccolta delle urine della 24 ore, che rappresenta un fastidio per il paziente e una molto probabile fonte di errore. Per rendere routinariamente praticabile la stima della GFR è stato quindi proposto l'uso di varie formule (ne esistono almeno 25) che utilizzano il valore della creatinina plasmatica insieme ad una serie di informazioni aggiuntive, quali peso ed altezza². La formula oggi maggiormente raccomandata è quella derivata dallo studio "Modification of Diet in Renal Disease" (MDRD)³. Questa formula è basata sull'impiego di solo 4 parametri (età, sesso, razza e creatinina sierica) e quindi è facilmente applicabile

anche in condizioni di routine⁴. Il risultato delle formule per il calcolo della GFR può però essere fortemente influenzato dal metodo impiegato per la determinazione della creatinina. Infatti, i valori di creatinina che portano ad una GFR di circa 60 (considerato come livello decisionale per l'insufficienza renale cronica) si collocano, in base all'età e al sesso, fra 0,95 e 1,50 mg/dL, concentrazioni alle quali i metodi oggi in uso possono presentare rilevanti problemi di esattezza e, spesso, anche di imprecisione^{5,6}.

Per fare il punto sull'attuale situazione di questa misura è stato recentemente lanciato un progetto che ha coinvolto 6 nazioni europee. In questa nota presentiamo i dati ottenuti dal ramo italiano dell'esperimento.

MATERIALI E METODI

L'esperimento è consistito nella determinazione di tre campioni ottenuti da pool di sieri addizionati con creatinina cristallina, congelati a -80 °C, ai quali era stato in precedenza assegnato un valore target mediante spettrometria di massa a diluizione isotopica (Prof. Linda Thienpont, Ghent University, Belgio).

Ciascun campione è stato misurato in quintuplicato nella stessa serie analitica da ogni laboratorio coinvolto. Hanno partecipato 3-5 laboratori per ciascun sistema analitico commerciale (insieme di strumento, reagenti e calibratori), ai quali è stato chiesto di utilizzare la strumentazione esattamente come raccomandato dal produttore. In particolare, era richiesto di eliminare eventua-

*Questo lavoro è stato in parte presentato al 38° Congresso Nazionale SIBioC, 19-22 settembre 2006, Torino (Biochim Clin 2006;30:395).

li fattori di correzione ed ogni modalità operativa che rappresentasse una variazione del sistema analitico così come venduto dal produttore. Nella Tabella 1 è riportato l'elenco dei sistemi analitici.

RISULTATI

Sono stati complessivamente prodotti 585 risultati da 35 laboratori.

La Tabella 2 mostra i risultati complessivi, calcolati mediante l'analisi della varianza, escludendo i dati del metodo Jaffe corretto con "rate blanking" della ditta Bayer che, al momento dell'esperimento, non era ancora commercializzato.

I risultati relativi ai singoli sistemi analitici sono mostrati graficamente nelle Figure 1-3 e riassunti nella Tabella 3.

CONCLUSIONI

Pur trattandosi di dati facenti parte di un esperimento molto più grande, è qui possibile trarre alcune importanti conclusioni:

1. la precisione nella serie è risultata generalmente molto buona per tutti i sistemi analitici utilizzati;
2. la fonte maggiore di variabilità tra laboratori è l'impiego di differenti sistemi analitici;
3. a concentrazioni fisiologiche di creatinina, la sovrasti-

ma media complessiva è molto rilevante (>10%), con picchi superiori al 20%. Solo alcuni sistemi analitici, che impiegano metodi basati su reazioni enzimatiche (Bayer e Roche), fornivano risultati dotati di sufficientemente esattezza.

4. a concentrazioni più elevate di creatinina la situazione tende a migliorare, ma solo a valori molto elevati (livello 3) una percentuale consistente di sistemi analitici, e quindi di laboratori, riesce a ottenere risultati entro i limiti di accettabilità del bias. E' tuttavia da ribadire che, per il calcolo della GFR mediante le formule, le concentrazioni di creatininemia più importanti dal punto di vista clinico sono quelle corrispondenti al livello 1.

I nostri risultati confermano quanto suggerito da Grubb e Nordin (7), e recentemente ufficialmente affermato dal Working Group per la Standardizzazione della Stima della GFR (WG-GFRA) dell'IFCC (8), relativamente alla necessità di procedere ad una standardizzazione dei metodi di misura della creatinina prima di implementare su base routinaria la stima della GFR mediante formula.

APPENDICE

Elenco delle istituzioni sanitarie e dei laboratori partecipanti:

A.O. Ospedale Maggiore di Crema (A. Grassini, M.

Tabella 1
Sistemi analitici utilizzati

Ditta	Strumento	Metodo	No. laboratori
Abbott	Architect/Aeroset	Jaffe	4
Bayer Diagnostics	Advia 2400	Enzimatico	3
Bayer Diagnostics	Advia 1650/2400	Jaffe	3
Bayer Diagnostics	Advia 1650/2400	Jaffe con correzione "rate blanking"	3
Beckman Coulter	Synchron LX20	Jaffe	5
Dade Behring	Dimension RxL	Jaffe	3
Olympus	AU 640/2700/5400	Jaffe	5
Ortho Clinical Diagnostics	Vitros 250/950/Fusion	Enzimatico	5
Roche Diagnostics	Integra 800/Hitachi 912	Enzimatico	3
Roche Diagnostics	Modular	Jaffe	5

Tabella 2
Risultati complessivi

	Livello 1	Livello 2	Livello 3
Valore atteso (mg/dL)	0.8599	1.735	3.461
Media ottenuta (mg/dL)	0.9565	1.819	3.508
Scostamento dal valore atteso	11.2%	4.8%	1.4%
Variabilità media nella serie (CV)	2.49%	1.35%	1.03%
Variabilità media tra laboratori (stesso metodo) (CV)	3.91%	2.45%	2.03%
Variabilità tra medie metodi (CV)	6.52%	2.07%	2.59%
Variabilità totale (CV)	8.00%	3.48%	3.45%

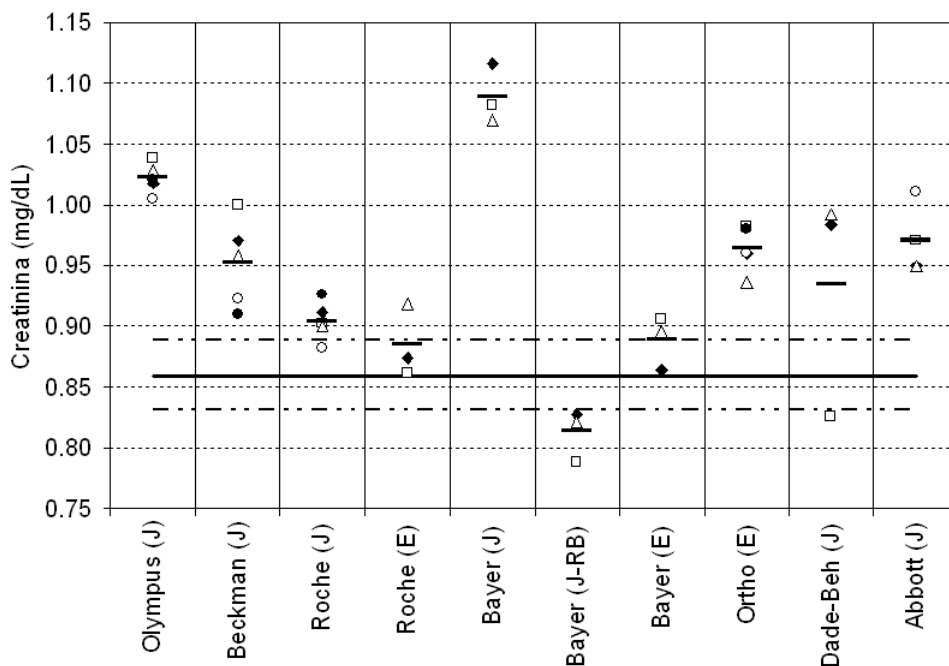


Figura 1
 Materiale Livello 1. I simboli rappresentano le medie ottenute dai vari laboratori che impiegavano i sistemi analitici indicati sull'asse delle x. Il trattino nero – rappresenta la media del gruppo di metodo. La linea spessa continua indica il valore atteso mentre le due linee tratteggiate identificano il limite di accettabilità dello scostamento in base ai criteri della variabilità biologica ($\pm 3.4\%$). J, metodo Jaffe; E, metodo enzimatico; J-RB, metodo Jaffe con correzione "rate blanking"

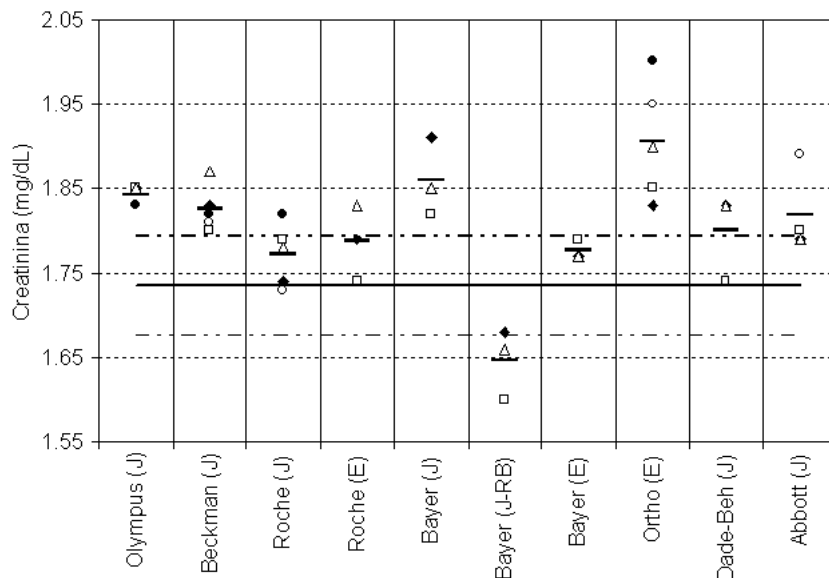


Figura 2
 Materiale Livello 2. Per la spiegazione dei simboli, vedere la didascalia della Fig.1

De Bernardis); **Ospedale San Matteo di Pavia** (R. Moratti, R. Albertini); **A. O. Valtellina e Valchiavenna-Presidio di Sondalo** (M. Gallina, M. Bettonagli); **Ospedale Valduce di Como** (R. Terramocci, P. Brunati, C. Colzani); **Ospedale San Raffaele di Milano** (P.A. Bonini, E. Scurati); **A.O. SS Antonio e Biagio e C. Arrigo di Alessandria** (C. Arfini, V. Bianchi); **A.O.**

Ospedali Riuniti di Bergamo (C. Ottomano, P. Zilio); **Ospedale Maggiore della Carità di Novara** (G. Bellomo); **Ospedale San Bortolo di Vicenza** (G. Soffiati, D. Giavarina); **Ospedale S. Leopoldo Mandic di Merate** (P. Brambilla, G.F. Moschetti); **Fondazione Don C. Gnocchi IRCCS di Milano** (P. Ferrante, M.G. Calvo); **A.O. Provincia di Lodi** (F. Pavesi, L. Cilano);

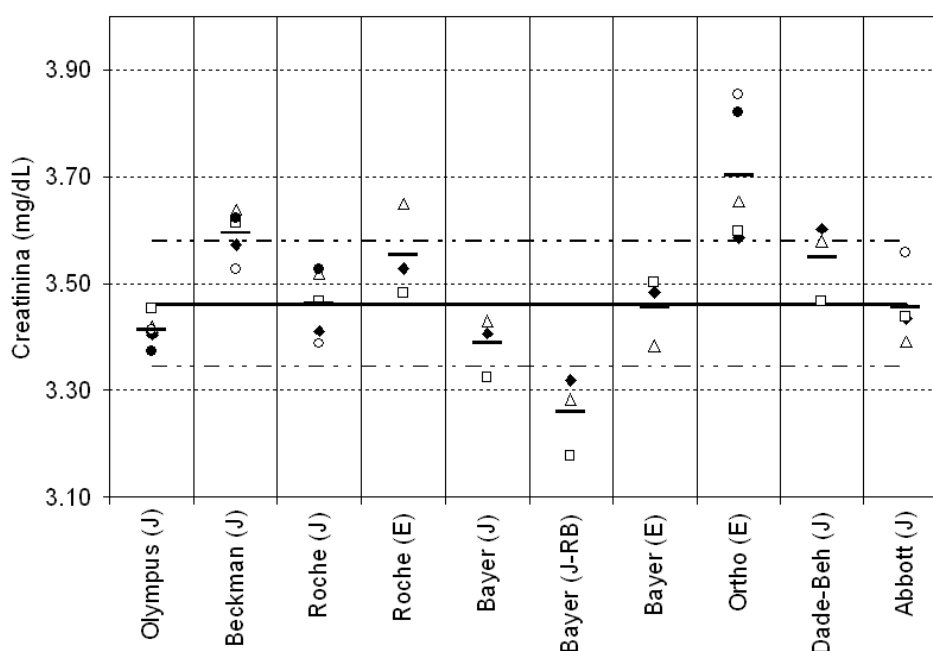


Figura 3

Materiale Livello 3. Per la spiegazione dei simboli, vedere la didascalia della Fig.1

Tabella 3

Risultati dei singoli sistemi analitici

	Livello1 (0.8599 mg/dL)			Livello 2 (1.735 mg/dL)			Livello 3 (3.461 mg/dL)		
	Media, mg/dL	CV interlab	Bias	Media, mg/dL	CV interlab	Bias	Media, mg/dL	CV interlab	Bias
Abbott	0.970	2.9%	12.8%	1.82	2.7%	4.8%	3.46	2.1%	-0.2%
Bayer E	0.889	2.5%	3.3%	1.78	0.6%	2.4%	3.46	1.8%	-0.2%
Bayer J	1.089	2.2%	26.7%	1.86	2.5%	7.2%	3.39	1.6%	-2.2%
Bayer J-RB	0.813	2.7%	-5.5%	1.65	2.5%	-5.1%	3.26	2.3%	-5.8%
Beckman	0.952	3.8%	10.7%	1.83	1.5%	5.3%	3.59	1.3%	3.8%
Dade	0.934	10.0%	8.6%	1.80	2.9%	3.8%	3.55	2.0%	2.5%
Olympus	1.022	1.2%	18.8%	1.84	0.6%	6.2%	3.41	0.9%	-1.4%
Ortho CD	0.964	1.9%	12.1%	1.91	3.7%	9.9%	3.70	3.4%	7.0%
Roche E	0.885	3.3%	2.9%	1.79	2.5%	3.0%	3.55	2.5%	2.6%
Roche J	0.904	1.8%	5.2%	1.77	2.1%	2.1%	3.46	1.8%	0.0%

A.O. Bolognini di Seriate (L. Auriemma); **Istituto Ortopedico G. Pini di Milano** (C. Crapanzano); **A.O. di Desenzano del Garda** (B. Milanese, G. Cocchi); **A.O. di Desenzano del Garda-Ospedale di Manerbio** (B. Milanese, A. Pesenti); **Laboratorio Francesco Prusciano srl di Taranto** (I. Prusciano); **A.O. Ospedale San Carlo Borromeo di Milano** (F. Lavarda, V. Rizza); **Centro di Diagnostica Clinica sas di Napoli** (D. Coppola, F. Forino); **Laboratorio Territoriale Distretto di Avellino** (M.G. Foti, M. Carpinella); **A.O. Spedali Civili di Brescia** (L. Caimi, F. Pagani); **Azienda**

Sanitaria di Bressanone-Ospedale di Vipiteno (F. Ploner, A. Oberretl); **Istituto Auxologico Italiano** (M. Besozzi, R. Ravasio); **A.O. Vimercate-Ospedale di Desio** (P. Mocarelli, R. Falbo); **A.O. Ospedale Civile di Legnano** (M. Lotzniker); **Ospedale di Niguarda-Cà Granda di Milano** (A. Marocchi, S. Brenna, A. Zamara); **A.O. Luigi Sacco-Polo Universitario di Milano** (R. Dominici, C. Valente); **Istituto Clinico Città di Brescia** (R. Savoldi, D. Zani); **Fondazione Salvatore Maugeri di Tradate** (R. Gini); **A.O. di Verona Ospedale Civile Maggiore** (P. Rizzotti, C. Cocco, C. Lo Cascio);

Ospedale di Cittiglio (F. Ossola); **A.O. Ospedale di Circolo Varese-Ospedale di Luino** (G. Clerici); **A.O. C. Poma di Mantova** (F. Manzato, M. Chiozzi); **A.O. Ospedale Civile di Legnano-Stabilimento di Magenta** (E. Suigo, R. Rosso); **A.O. Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi di Varese** (G. De Luca, G. Cattozzo).

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano per la fattiva collaborazione le seguenti ditte Abbott, Bayer Diagnostici, Beckman Coulter, Dade Behring, Olympus, Ortho Clinical Diagnostics e Roche Diagnostici. Si ringrazia inoltre il dr. G. Tamburini (BioRad) per aver garantito la distribuzione dei campioni in tutti i laboratori partecipanti.

BIBLIOGRAFIA

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Kidney Disease Outcome quality initiative*. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-246.
2. Lamb EJ, Tomson CRV, Roderick PJ. Estimating kidney function in adults using formulae. *Ann Clin Biochem* 2005;42:321-45.
3. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
4. Levey AS, Greene T, Kusek LW, Beck GJ, Group MS. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:A0828.
5. Miller GW, Myers GL, Ashwood ER, Killeen AA, Wang E, Thienpont LM, Siekmann L. Creatinine measurement. State of the art in accuracy and interlaboratory harmonization. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:297-304.
6. Myers GL, Miller GW, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: A report from the laboratory working group of the national kidney disease education program. *Clin Chem* 2006;52:5-18.
7. Grubb A, Nordin G. Notable steps in obtaining improved estimates for glomerular filtration rate. *Clin Chem* 2006;52:169-70.
8. Panteghini M, Myers GL, Miller GW, Greenberg N. The importance of metrological traceability on the validity of creatinine measurement as an index of renal function. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:in stampa.